Istituto di Anatomia Patologica e Clinica delle Malattie nervose e mentali
della R. Università di Pisa.

18.

Dott. GUIDO SOTTI
Aiuto di Anatomia patologica

Dott. UMBERTO SARTESCHI
Aiuto di Clinica

Intorno ad un caso di gigantismo acromegalico ed infantilismo sessuale con agenesia del sistema ipofisario accessorio e con ipofisi cerebrale integra.

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
15 JAN 14
LIBRARY

Estratto dall'*Archivio per le Scienze Mediche*
Vol. XXXV, N. 12

TORINO
UNIONE TIPOGRAFICO-EDITRICE TORINESE
ROMA — MILANO — NAPOLI
1911

ARCHIVIO PER LE SCIENZE MEDICHE — Vol. XXXV - N. 12.

LIBRARY

Istituto di Anatomia Patologica e Clinica delle Malattie nervose e mentali
della R. Università di Pisa.

Dott. GUIDO SOTTI
Aiuto di Anatomia Patologica

Dott. UMBERTO SARTESCHI
Aiuto di Clinica

Intorno ad un caso di gigantismo acromegalico ed infantilismo sessuale con agenesia del sistema ipofisario accessorio e con ipofisi cerebrale integra.

Lo studio della acromegalia si è in questi ultimi anni arricchito di numerose osservazioni intese specialmente a dimostrare i rapporti tra la sindrome acromegalica e lo stato della ipofisi cerebrale. Mentre da un lato si è potuto accertare sicuramente in un notevole numero di casi di acromegalia, alterazioni anatomo-patologiche di natura varia, più o meno gravi, interessanti tutta o parte della ghiandola con modificazioni della struttura e dei rapporti dei singoli elementi come pure dell'architettura generale della glandola stessa, dall'altro lato si è dimostrato come ad alterazioni altrettanto gravi e altrettanto estese ed a modificazioni strutturali altrettanto complete non abbia sempre corrisposto l'insorgenza di sintomi acromegalici. Di più sono descritti nella letteratura parecchi casi nei quali non si sarebbero messe in evidenza alterazioni ipofisarie.

Da queste osservazioni varie e contraddittorie, dal confronto dei singoli casi, dall'aspetto morfologico degli elementi ipofisari ancora conservati, dalle differenti proporzioni in cui i normali costituenti dell'ipofisi venivano a trovarsi nell'acromegalia e nel gigantismo, perfino dallo studio morfologico di

This paper was published later in the French language, in the "Archives Italiennes de Biologie".

elementi sostituitisi al tessuto ipofisario per trasformazione neoplastica, i diversi ricercatori hanno tentato di stabilire delle dottrine per riferire ad una modificazione funzionale della glandola ipofisaria le manifestazioni acromegaliche.

Sono sôrte pertanto varie e contraddittorie teorie per le quali queste si attribuivano ad un eccesso o ad un difetto di funzione della glandola.

Non trovando però con queste dottrine dell'iperpituitarismo ed ipopituitarismo spiegazione plausibile i casi di acromegalia senza tumore dell'ipofisi o con strume adenomatose prive di cellule cromofile, e di alterazioni anche gravi ed estese dell'ipofisi e specialmente di strume semplici o adenomatose con abbondanti cellule cromofile senza acromegalia, da alcuni autori si è voluto escludere la importanza dell'ipofisi come causa dell'acromegalia stessa, ammettendo l'ipofisi secondariamente alterata e riferendo così l'acromegalia ad altre cause, come, per es., ad un alterato ricambio, ad un pervertito sviluppo del timo o delle ghiandole sessuali, ad un'affezione trofonevrotica prodotta da alterazioni del sistema nervoso centrale e periferico, ecc.

In riguardo ai casi di acromegalia senza lesione dell'ipofisi crediamo opportuno ricordare che sono molto dubbi, come apparisce dalla accurata analisi critica fattane recentemente da Cantani.

Infatti risulta che in molti o manca l'esame istologico dell'ipofisi, o questa si presenta in fatto alterata per quanto le lesioni non siano minutamente descritte, oppure non si tratta di vera acromegalia ma di osteoartropatie concomitanti ad altre alterazioni del sistema nervoso, oppure sono osservazioni molto antiche e studiate incompletamente. Così che il Cantani stesso è indotto a concludere che nessuna delle osservazioni descritte corrisponde al postulato: sintomi acromegalici puri e ben marcati con ipofisi macroscopicamente e microscopicamente sana.

Escluso che ci siano casi di vera acromegalia senza lesione dell'ipofisi verrebbe dimostrato un reale rapporto o di causa ad effetto o di correlazione fra lo stato dell'ipofisi cerebrale e l'acromegalia.

Contro la teoria ipofisaria dell'acromegalia rimarrebbero sempre quelle osservazioni accertate e bene descritte di casi di tumore ipofisario o di lesioni dell'ipofisi senza sintomi acromegalici. L'importanza però di queste osservazioni è nel fatto soltanto relativa, poichè, nei casi di tumore dell'ipofisi, si è notato anche, in base a dati statistici, come la sintomatologia acromegalica manchi quasi sempre quando si tratti di tumori maligni, i quali determinano prima ancora della sintomatologia sopra detta la morte. E nei casi di alterazioni varie o di tumori benigni dell'ipofisi senza acromegalia, il fatto può trovare una spiegazione logica e fondata sopra dati ormai sicuri, secondo recenti ricerche essendosi dimostrata la presenza di ipofisi accessorie o di tessuto ghiandolare ipofisario con quasi assoluta costanza in tutti gli individui ed in tutte le età, tessuto ipofisario che potrebbe avere con ogni probabilità una funzione vicariante ed eventualmente compensatrice della ipofisi cerebrale lesa.

È infatti dimostrato dalle ricerche anatomiche ed anatomo-comparative istituite in questi ultimi anni (successivamente alla osservazione di Suchannek che per primo ha descritto la presenza di un cordone ipofisario nella mucosa della vôlta faringea) e specialmente dagli studi di Kilian, di Harujiro-Harai, di Erdheim, di Civalleri, e più tardi di Haberfeld, Poppi, Citelli, Tanturri, Pende, Arena, come si possano trovare ipofisi accessorie o residui di tessuto ipofisario negli embrioni, come nei neonati e negli adulti, così nello spessore della dura madre che riveste il fondo della fossa ipofisaria, come pure nel canale cranio-faringeo pervio o parzialmente obliterato e nella vôlta del faringe in corrispondenza della mucosa che riveste il basisfenoide e in vicinanza della parte posteriore del setto delle coane al punto di unione col velopendulo.

Per la costanza di questo reperto trova logico fondamento l'ipotesi di una possibile funzione, vicariante o compensatrice, di questi residui ipofisari nei casi in cui l'ipofisi cerebrale sia lesa, ed è merito specialmente di Levi di avere messo in evidenza l'importanza che questi resti potrebbero assumere nei casi di lesioni ipofisarie senza acromegalia ed anche in quei

casi (quantunque anche per il Levi molto rari) in cui l'ipofisi cerebrale si sarebbe trovata non alterata, pure esistendo evidenti segni acromegalici.

E questa ipotesi verrebbe suffragata, oltrechè dalle osservazioni di Levi relative alla persistenza del canale craniofaringeo in acromegalici, dal caso di acromegalia riferito da Erdheim, nel quale, all'autopsia, ebbe a riscontrarsi un tumore (adenocarcinoma) sviluppatosi da resti ipofisari situati al di fuori della loggia ipofisaria ed al di sotto della sella turcica, nel corpo dello sfenoide, arrivando fino all'ipofisi, la quale appariva, però, del tutto normale.

Per la importanza fisio-patologica e per le eventuali correlazioni funzionali che potrebbero stabilirsi fra ipofisi cerebrale ed ipofisi accessorie, si deve, infine, ricordare che sembrano esistere dei rapporti circolatorii tra ipofisi faringea e connettivo periipofisario, mucosa e tonsilla faringea, periostio e basisfenoide, ed anche con la sella turcica e l'ipofisi cerebrale, e che il tessuto ipofisario accessorio, pur modificandosi con l'età e pur mantenendo dei caratteri che lo differenziano dalla ipofisi cerebrale (specialmente in riguardo al volume delle cellule, alla quantità degli elementi cromofili, che pare siano in minor numero, ed alla quantità di sostanza colloide che è scarsa o mancante) si presenta quasi sempre bene conservato.

Date queste conoscenze, oramai si può dire acquisite, risulta evidente l'importanza che deve di necessità avere nello studio dell'acromegalia l'indagine rivolta allo stato delle ipofisi accessorie, e questo, non soltanto nei casi in cui l'ipofisi cerebrale appare integra al tavolo anatomico ed all'esame istologico, ma anche in quelli in cui si presenta più o meno profondamente alterata.

Ciò premesso, essendo a noi occorso al tavolo anatomico un individuo gigante acromegalico che fu già oggetto di studio dal punto di vista clinico da parte di uno di noi, nel quale l'esame radiografico permetteva di escludere un aumento della sella turcica, e quindi dell'ipofisi cerebrale, e poteva far sospettare l'esistenza, e forse anche la dilatazione del canale craniofaringeo, con ipofisi cerebrale macroscopicamente integra, abbiamo creduto interessante di studiarlo completamente rivol-

gendo specialmente l'attenzione sulla persistenza o meno di residui ipofisari, comunque modificati od alterati.

Dalla storia clinica, che è completamente riferita e discussa nel lavoro sopra accennato, risulta che si tratta di un gigante acromegalico di 76 anni con infantilismo sessuale e non psichico, senza note di evidente senilità psichica, nel quale l'abnorme sviluppo somatico sarebbe incominciato in un'epoca anteriore al periodo della pubertà, venuto a morte improvvisamente senza cause apprezzabili.

Riferiamo quindi per esteso il reperto anatomico ed istologico.

Reperto anatomico.

All'esame esterno del cadavere risultano evidenti le notevoli alterazioni scheletriche minutamente descritte nell'esame obbiettivo clinico e che appaiono chiarissime dalle tavole annesse al lavoro del dott. SARTESCHI. Si osserva, cioè, l'allungamento di tutto il corpo e la notevole sproporzione tra la lunghezza degli arti e quella del torace, l'atrofia completa dei genitali con assenza del sistema pilifero.

Riportiamo integralmente le misure somatiche riferite nell'esame clinico.

Altezza dal tallone al vertice	cm.	189
Apertura massima delle braccia	»	204
Circonferenza cefalica massima	»	50
Semicurva destra	»	25
» sinistra	»	25
Diametro longitudinale massimo	»	20
» trasversale	»	16
» bitemporale minimo	»	13
» frontale	»	11
» bizigomatico	»	11
Altezza della fronte	»	8
Lunghezza massima dell'orecchio	»	7
Larghezza » »	»	$4\frac{1}{2}$
Lunghezza del naso	»	6
Larghezza del naso alla base	»	$4\frac{1}{2}$
Lunghezza della mandibola	»	15
Circonferenza massima del collo	»	37

Circonferenza massima del torace (alle mammelle)	cm.	85
Circonferenza massima dell'addome (all'ombelico)		87
» » delle anche . . .	»	91
Lunghezza dello sterno	»	19
Distanza xifo-ombelicale	»	14
» ombelico-pubica	»	18
» fra i due capezzoli	»	20
Lunghezza dell'arto superiore, dall'acromion all'apice del dito medio	»	95
Lunghezza del braccio destro (acromion-olecranon)		43
» » sinistro	»	43
» dell'avambraccio destro (olecranon proc. stiloide dell'ulna)	»	31
Lunghezza dell'avambraccio sinistro . . .	»	31
» della mano (destra e sinistra) .	»	22
» del dito medio	»	11
Circonferenza del dito medio alla base . .	»	7
» del polso	»	15
Spessore del palmo della mano	»	$4\frac{1}{2}$
» del polso	»	4
Circonferenza del braccio destro a 20 cm. sopra l'olecranon	»	21
Circonferenza del braccio sinistro	»	$19\frac{1}{2}$
» dell'avambraccio (destro e sinistro) 12 cm. sotto l'olecranon	»	19
Lunghezza dell'arto inferiore dal tallone alla spina iliaca ant. sup.	»	113
Dal grande trocantere al malleolo esterno .	»	100
» » » alla linea articolare del ginocchio	»	52
Lunghezza della gamba dalla linea articolare del ginocchio al tallone	»	59
Lunghezza del piede	»	30
Larghezza massima del piede	»	12
Circonferenza al malleolo	»	24
» massima della gamba (destra e sinistra)	»	27
Circonferenza massima della coscia (destra e sinistra).	»	38
Diametro bitrocanterico	»	35
» biliaco	»	38
» cocci-pubico	»	20
Lunghezza del pene	»	5
Circonferenza massima del pene alla base .	»	6

La faccia presenta un aspetto caratteristico, quasi leonino, per la protrusione del mascellare inferiore che è ingrossato e per la sporgenza degli zigomi, che sono pure ingrossati ed arrotondati, così che risulta una notevole sproporzione nei rapporti tra la faccia ed il cranio, che non appare modificato. La cute della faccia è grinzosa, di un colorito pallido, quasi terreo, e solcata da una quantità di rughe. Alla piega inguinale sinistra si osserva un neo pigmentato di forma allungata. Una produzione analoga si osserva sulla regione cervicale a destra.

Lo stato di nutrizione generale è alquanto scaduto. La cute degli arti inferiori si presenta alquanto tesa e lucente per una imbibizione edematosa dei tegumenti.

Calotta del cranio di forma regolare. Esaminata per trasparenza si nota che la diploe è scarsa ed irregolarmente distribuita. Il tavolato esterno ed interno sono molto sottili, mentre lo strato spugnoso è aumentato. Per quanto la calotta cranica appaia molto più spessa che non di norma si osserva la notevole leggerezza. Sul tavolato interno esistono delle produzioni ossee di colorito biancastro splendente, lamellari di varia grandezza e forma e aderenze fibrose, specialmente nella regione frontale con la dura madre. I solchi dell'arteria meningea sono poco marcati; la dura madre è inspessita ed opacata in alcuni punti della faccia esterna: non si può giudicare della sua tensione per essersi parzialmente lacerata in corrispondenza della regione frontale in causa delle tenaci aderenze con la calotta cranica. Il seno longitudinale è vuoto, scarso lo sviluppo delle granulazioni del Pacchioni. La faccia interna della dura madre è liscia e trasparente, non si osservano anomale aderenze con le pie meningi, che sono bene svolgibili, modicamente congeste. Il liquido contenuto negli spazi sub-aracnoidei è limpido, trasparente ed in quantità non maggiore che di norma.

Sollevando la dura madre si nota che la grande falce ha un aspetto cribroso per la presenza di numerose fenestrature di diversa ampiezza che la trasformano in una rete fibrosa a maglie irregolari, per il volume e la grossezza dei sepimenti fibrosi che le delimitano.

Alla base del cervello si osserva un cospicuo ateroma del circolo del Willis. Le arterie sono ectasiche con pareti rigide di colore bianco-giallastro.

Cervello di configurazione regolare: circonvoluzioni bene sviluppate, poco marcati i solchi. Ventricoli laterali leggermente dilatati; il liquido contenuto è limpido, trasparente ed in quantità non maggiore della norma. La sostanza nervosa è pallida e lucente. Normale il centro semiovale, come i nuclei della base, il cervello ed il ponte. Di aspetto normale pure i plessi coroidei.

La epifisi apparisce come un piccolo bottone di colorito roseo, di forma rotondeggiante, abbastanza consistente, notevolmente più piccola di quello che non sia ordinariamente in individui presso a poco della stessa età.

Tolto il cervello si nota che la sella turcica non presenta alcuna modificazione; il *clivus* è di configurazione regolare. La ipofisi è nella sua sede normale, non appare ingrandita nè protrude in superficie. Il peduncolo ipofisario è pure normale. La profondità della sella non è maggiore di quello che non sia ordinariamente e normali sono egualmente i rapporti tra la glandola e le pareti ossee circostanti. Estratta l'ipofisi con le consuete norme di tecnica si procede all'esame della base del cranio nell'intendimento di ricercare se esistano comunicazioni abnormi della sella turcica o residui del canale cranio-faringeo, guidati in questa ricerca anche dall'immagine radiografica che aveva fatto sospettare in vita la possibilità di una persistenza e forse anche di una dilatazione del canale cranio-faringeo stesso.

Questa ricerca essendo riuscita completamente negativa si prosegue l'indagine con un taglio sagittale in corrispondenza del corpo dello sfenoide ed in direzione del canale cranio-faringeo, per vedere se questo canale fosse eventualmente, in parte o in totalità obliterato, o se ci fosse dato di ritrovare residui ipofisari comunque dispersi in questa regione. Naturalmente, prima di procedere a questa ricerca, fu nostra cura di scollare, in corrispondenza della linea mediana, quel tratto di mucosa che riveste la parte posteriore della superficie inferiore del basi-sfenoide e del margine posteriore del vomere: questo

allo scopo di non ledere, col taglio sagittale, l'ipofisi faringea. In tutte queste ricerche, fatte con le maggiori cautele, non ci fu dato di riscontrare alterazione alcuna dei tessuti della vôlta del faringe, del basi-sfenoide, ecc., nè alcun tessuto che potesse farci pensare a resti di tessuto ipofisario dispersi, normali o comunque alterati.

L'ipofisi cerebrale non presenta modificazioni macroscopicamente rilevabili sia in riguardo al volume, ai diametri, come pure alla superficie di taglio. È di consistenza normale, al taglio apparisce di un colorito grigio-roseo uniforme: macroscopicamente non si riconoscono fatti di atrofia nè produzioni cistiche. Il peso è di 70 centigr. circa, ed anche per questo riguardo non sembra differire dalla norma delle ipofisi di individui della stessa età.

Aperto lo speco vertebrale non si osservano alterazioni delle meningi e del midollo spinale.

All'ispezione della cavità addominale si trova che il peritoneo è liscio e levigato: non esiste liquido nella cavità del piccolo bacino. Il fegato è ricoperto dall'arcata costale: il diaframma è nei limiti normali.

Sollevando lo sterno si osserva che l'estremità cartilaginea dell'ottava costa è libera, che il corpo dello sterno è facilmente fratturabile, come pure si osserva che la gabbia toracica, con una modica pressione, si lascia facilmente fratturare.

Cuore libero da aderenze, di volume normale: apice formato dai due ventricoli. Anteriormente sull'epicardio si nota qualche opacamento biancastro. Aperto il ventricolo sinistro l'intima dell'aorta appare un poco rugosa: le semilunari aortiche leggermente inspessite. Normale l'ampiezza della mitrale. Nulla di notevole al suo margine libero come pure al cono della polmonare e alla polmonare.

Il polmone sinistro è libero da aderenze di volume normale diffusamente aereato, congesto alla base: presenta un piccolo focolaio di sclerosi all'apice, in corrispondenza del quale la pleura è inspessita. Glandole peribronchiali antracotiche. Polmone destro libero da aderenze, pleura lucida, più congesto, meno aerato del sinistro. Dai bronchi recisi, specialmente alla base, fuoriesce muco-pus.

Milza piccola, capsula grinza, polpa scarsa, apparato trabecolare abbondante.

Negativo il reperto macroscopico delle glandole surrenali.

Il plesso semilunare sinistro sembra ingrossato.

I reni sono nella sede normale di volume e forma regolare: la capsula è bene svolgibile. Superficie esterna levigata con qualche piccola ciste a contenuto limpido. Al taglio riduzione delle due sostanze che sono congeste: molto grasso nei bacinetti.

Lo stomaco si presenta ectasico, la mucosa è sottile con piccole rare ecchimosi. Fegato di volume normale e congesto. Pancreas sottile di consistenza normale.

Vescica piccola contratta, mucosa normale.

Aplasia congenita della prostata notevolmente ridotta di volume: non è aumentata di consistenza.

Genitali esterni pochissimo sviluppati: i testicoli sono nella loro sede. la vaginale non presenta alterazioni degne di nota. Sono molto piccoli, di un colorito e di una consistenza carnosa.

Anche l'epididimo apparisce molto piccolo.

Estratta la laringe non si notano deformità della lingua e dell'apparato laringeo. La tiroide è di volume e consistenza normali.

Esame istologico.

Pineale. — In sezioni da pezzi fissati in Flemming e colorati secondo il metodo di Galeotti (fucsina e verde di metile) si osserva come alla riduzione dell'organo macroscopicamente rilevata, non corrispondano fatti infiammatorii o regressivi a cui questa possa riferirsi.

La capsula della glandola non è ispessita e i sepimenti connettivali che intersecano il parenchima, per quanto numerosi, non si presentano ingrossati ma conservano un aspetto fibrillare bene evidente. Gli elementi glandolari sono ovunque bene conservati: il nucleo appare colorato in verde, il nucleolo in rosso; il nucleo contiene numerosi granuli cromatinici. Non si osserva frammentazione dei nuclei, soltanto in alcuni di essi si osservano alcuni aspetti sferoidali delimitati da un sottile alone più intensamente colorato. Questi corpi sferoidali di

volume vario, tanto da raggiungere, a volte, quasi la grandezza del nucleo, ed inegualmente distribuiti, per le loro affinità microchimiche nettamente si differenziano dai corpuscoli calcarei che costantemente ed in grande quantità si trovano nelle epifisi di individui specialmente adulti e che in questo caso mancano completamente. Il protoplasma delle cellule appare piuttosto scarso, spugnoso, a limiti non netti, e non contiene granuli fucsinofili. Rarissimi e disposti soltanto alla periferia della glandola si riscontrano dei corpuscoli stratificati concentricamente, uniformemente colorati. I vasi presentano aspetto del tutto normale.

Alcuni filamenti nevroglici, piuttosto corti, grossi e varicosi, s'osservano sparsi fra i varii elementi cellulari e appaiono intensamente colorati in rosso. Scarsissima la quantità di grasso: solo poche goccie, e quasi sempre di aspetto moriforme, si riscontrano alla periferia dell'organo in vicinanza della capsula.

Ipofisi. — La glandola, opportunamente suddivisa, venne fissata in varii liquidi fissatori: in liquido di Foà, in Flemming ed in formolo al 10 $^0/_0$.

Colla comune colorazione ematossilina-eosina, osservando a piccolo ingrandimento, la glandola mostra un aspetto del tutto normale.

La capsula non è ispessita: in prossimità del lobo nervoso esistono delle piccole cisti a contenuto colloide.

La struttura alveolare è ovunque bene manifesta: il connettivo di sostegno non è aumentato, ad eccezione di un piccolo tratto segnibile su uno scarso numero di sezioni, in cui si presenta alquanto ispessito con scarsi nuclei infiltrando e dissociando gli elementi glandolari. Osservando con più forti ingrandimenti il rapporto tra le cellule cromofile e cromofobe non sembra modificato. Le cellule sono bene conservate: tanto nei nuclei che nel protoplasma si osservano le ordinarie vacuolizzazioni, nè sembra che queste siano aumentate. Il contenuto in sostanza colloide negli otricoli glandolari è piuttosto scarso. I capillari sono, come di norma, congesti: le pareti vascolari non ispessite. Nei vasi si trova del sangue bene conservato; non si osservano goccie di sostanza colloide.

Nei preparati fissati in Flemming e colorati secondo il metodo di Galeotti, dato l'ottimo stato di conservazione dell'organo, si riesce a mettere molto bene in evidenza tutte le più fini particolarità di struttura degli elementi glandolari. Osservando ad un modico ingrandimento quello che maggiormente risalta è la notevole quantità di grasso sparso in tutto il tessuto. Ad immersione si nota che il grasso si presenta sotto forma di piccole o di grosse goccie, o di ammassi moriformi non omogenei, irregolarmente disposti, vacuolizzati a margini spesso non nettamente distinti. Questi aspetti moriformi sono anzi i più frequenti a riscontrarsi. Una quantità di grasso anche maggiore risulta nei preparati ottenuti al congelatore colorando con lo Scarlak R. Il grasso appare, come già abbiamo accennato, distribuito in tutti gli elementi della glandola, tanto negli elementi glandolari, nell'interno dei protoplasmi, quanto libero sotto forma di goccie omogenee nell'interno degli acini quanto negli elementi di sostegno e d'intorno e nella parete dei vasi.

Degli elementi cellulari quelli glandolari presentano forma ed aspetto diverso. Alcuni appaiono intensamente colorati in rosso, a protoplasma finissimamente granuloso, con granuli poco bene distinti, altri appaiono, invece, assai meno colorati, in rosso od in rosa pallido, presentando nell'interno del protoplasma alcuni o numerosi granuli fucsinofili intensamente rossi. Sparsi e generalmente isolati si notano inoltre alcuni grossi elementi a limiti non bene netti, con protoplasma piuttosto chiaro con fini granuli rossi. I nuclei appaiono bene evidenti, colorati in verde e non mostrano caratteristiche speciali.

Capsule surrenali. — La capsula connettivale non si presenta ispessita, come pure non è ispessito il connettivo di sostegno. I rapporti fra i varii gruppi cellulari sono bene conservati: i cordoni ed i tubuli non presentano alterazioni dei singoli elementi, nè della loro architettura complessiva. In varii punti, sopra numerose sezioni, si osservano, specialmente in corrispondenza della zona delle cellule spugnose, dei piccoli focolai, in cui più non si discerne la struttura delle cellule per la presenza di stravasi sanguigni in atto, ovvero per la presenza di cellule granulose cariche di pigmento ematico. Così

pure si osservano focolai circoscritti inegualmente distribuiti, tanto nella zona corticale quanto in vicinanza dei plessi vascolari, di infiltrazione parvicellulare, costituiti da gruppi di elementi con nucleo rotondeggiante fortemente colorato e scarsissimo protoplasma. Detti accumuli linfoidi si trovano anche indipendentemente dai focolai emorragici sopra descritti.

Esame istologico
della mucosa della vôlta del faringe, del setto delle coane, ecc.

Abbiamo esaminato serialmente e su serie complete la mucosa della vôlta del faringe che è agevole distaccare unitamente al periostio dall'osso dopo il passaggio negli alcool, e la mucosa in corrispondenza della parte inferiore del setto delle coane all'unione del setto col velopendulo. Abbiamo altresì estesa la nostra ricerca alla dura madre che riveste la sella turcica ed al corpo dello sfenoide.

Per quanto concerne l'esistenza di una ipofisi faringea e di resti ipofisari l'esame è riuscito completamente negativo. E come macroscopicamente si era già rilevata la completa integrità di quei tessuti, così, microscopicamente, non si sono ritrovati elementi che attestassero l'esistenza o l'esito di processi infiammatorii neoplastici o distruttivi. La mucosa, ovunque, presentava un normale aspetto, sia in riguardo all'epitelio di rivestimento, come agli elementi glandolari il cui epitelio era, in ogni tratto esaminato, bene conservato e bene tingibile in confronto delle ordinarie colorazioni dei nuclei e dei protoplasmi. Il connettivo di sostegno e gli elementi vascolari parimente non presentavano modificazioni degne di nota. Soltanto in un piccolo tratto della mucosa che riveste il basi-sfenoide immediatamente al di sotto del periostio ci fu dato di seguire, per un certo numero di sezioni, dei gruppi di elementi non nettamente circoscritti, disposti a cordoni o irregolarmente a tubuli, che ad un primo esame ed a piccolo ingrandimento potevano grossolanamente ricordare il tessuto ipofisario. E fummo dapprima indotti a ritenerlo tale per la presenza anche di blocchetti di una sostanza che aveva le affinità tintoriali della sostanza colloide. Ma con un esame

più accurato, colorando con ematossilina ed eosina molto allungata e seguendo su sezioni seriate questi elementi, avendone meglio potuto seguire i limiti ed i caratteri morfologici e tintoriali, abbiamo potuto escludere che si trattasse di tessuto ipofisario e fummo indotti ad interpretarli per capillari, dall'aggruppamento dei quali e più specialmente dall'abnorme proliferazione degli elementi endoteliali, risultava l'immagine di tubuli e di cordoni entro cui si scorgevano i blocchetti di sostanza che si colorava con l'eosina.

Tiroide. — Già macroscopicamente si era notato come non esistesse aumento di volume del corpo tiroide i cui lobi apparivano bene distinti, e come al taglio la consistenza non apparisse aumentata e la configurazione dell'organo non alterata. Così all'esame istologico il connettivo non è aumentato. Non si notano fatti infiammatorii o sclerotici dell'organo: i follicoli glandolari sono bene distinti: l'epitelio che li riveste ha i normali caratteri di epitelio cilindrico o cubico con protoplasma chiaro contenente qualche granulo acidofilo; il nucleo è di forma rotondeggiante ben tingibile. In nessun punto, sulle numerose sezioni esaminate, si è notato un accenno a trasformazione cistica degli otricoli glandulari, nè si sono osservati quei blocchi di sostanza calcarea e di sostanza colloide variamente modificata che si notano con tanta frequenza nello stato di senilità del corpo tiroide.

Anzi si può affermare, in rapporto alla sostanza colloide, che questa è piuttosto scarsa e tenue e che non esiste una differenza netta fra le cellule principali e le cellule colloidi. Normale è l'aspetto dei vasi sanguigni.

Paratiroidi. — Normali per numero e per disposizione non presentano, dal lato istologico, modificazioni notevoli; è dovunque manifesta la struttura lobulare della glandola per l'abbondante quantità di tessuto connettivo adiposo di sostegno che tende ad isolare i singoli gruppi glandolari che sono in gran parte costituiti da elementi rotondeggianti od ovalari con nucleo rotondeggiante ricco di cromatina e con protoplasma chiaro e trasparente con poche granulazioni.

Oltre a questi elementi se ne differenziano altri a questi interposti, o isolati, o a gruppi più voluminosi, con abbondante

protoplasma granuloso acidofilo e nucleo ben tingibile ricco di cromatina. Scarse sono le cellule cilindrico-prismatiche e la sostanza colloide. I rapporti fra le cellule principali e le cromofile, tenuto anche conto delle varietà individuali, non sembrano alterati.

Testicoli. — La configurazione dei dotti e dei tubuli non apparisce, con un piccolo ingrandimento, molto modificata: gli elementi sono molto addossati gli uni agli altri, nè appaiono nettamente differenziati. Il lume dei tubuli appare così estremamente ridotto, tanto che, in alcuni punti, meglio si può parlare di cordoni cellulari anzichè di tubuli. Dove è riconoscibile ancora un lume nel suo interno si osservano scarsi prodotti di disfacimento cellulare e rarissimi corpi amilacei. Non si osservano accenni di spermatogenesi. Nei preparati fissati in FLEMMING e colorati col metodo di GALEOTTI si nota che, mentre alcuni tubuli contengono una notevole quantità di grasso negli elementi cellulari, altri tubuli ne sono invece totalmente ripieni, ed in questi ultimi non appare più alcuna traccia di elementi cellulari. Le cellule interstiziali, per quanto non molto numerose, sono ben conservate, sia in riguardo ai loro caratteri morfologici che tintoriali.

Sistema nervoso. — Il cervello ed il midollo vennero opportunamente fissati nei liquidi fissatori più adatti (alcool 96°, formolo 10 %, liquido di WEIGERT per la nevroglia, liquido di MULLER) per la dimostrazione delle minute particolarità istologiche dei singoli componenti del tessuto nervoso. L'esame istologico ha dato i seguenti risultati:

Nei grossi vasi della base, come in alcuni grossi vasi delle meningi, si notano gravi alterazioni delle pareti.

Si osserva in alcuni tratti ed in alcuni punti calcificazione, in altri una trasformazione quasi completa in un tessuto grassoso.

Le pie meningi presentano a tratti dei punti di maggiore ispessimento per aumento di fibroblasti e non contengono elementi d'infiltrazione. Tra gli elementi connettivali si osservano frequenti accumuli di pigmento verdastro (nei preparati dall'alcool e colorati colla toluidina) ed abbondanti sostanze grassose in forma di goccie o di accumuli più o meno irregolari,

colorantisi in nero nei preparati ottenuti in seguito alla fissazione osmica, o in rosso più o meno intenso nei preparati ottenuti al congelatore e colorati secondo il metodo Daddi-Herxheimer. Abbondanti prodotti di disfacimento si riscontrano nelle guaine perivasali, specialmente nei vasi di medio e piccolo calibro.

Corteccia. — Cellule nervose. — Nei preparati fissati in alcool, inclusi in celloidina e colorati coi comuni colori basici di anilina, osservando a piccolo ingrandimento, si nota come la normale architettura della corteccia cerbrale non si presenti in modo evidente alterata. È dato solo riscontrare, in corrispondenza delle circonvoluzioni centrali, una certa rarefazione delle cellule nervose, specialmente nello strato delle piccole e grandi piramidali. Osservando ad immersione, si notano, nelle cellule nervose, fatti regressivi degni di nota. Sono frequenti a riscontrarsi esempi di atrofia cellulare, di sclerosi, e spesso anche si nota la scomparsa di qualche elemento, come ne fanno fede alcuni residui protoplasmatici circondati e quasi inglobati da una o più cellule nevrogliche, i cui nuclei, assai grandi, ricchi di granuli cromatinici, appaiono in evidente fase progressiva. In molte cellule si riscontra poi una grande quantità di pigmento giallastro che a volte, specialmente nelle grandi piramidali e nelle cellule di Betz, riempie tutto il corpo cellulare. La sostanza cromatica si presenta in molte cellule profondamente alterata: la disposizione a zolle e ad accumuli è spesso scomparsa. Molte altre cellule però presentano un aspetto del tutto normale, in relazione almeno all'età avanzata del soggetto, poichè, pur presentandosi sempre più o meno cariche di pigmento, mostrano pur tuttavia una disposizione ed una struttura normale, sia in relazione alla sostanza cromatica ed alla disposizione delle zolle del Nissl, molto ben conservate ed evidenti, sia in relazione all'apparato neuro-fibrillare. Questo, nei preparati ottenuti al congelatore e colorati secondo il metodo del Bielscholwsky, non presenta alterazioni degne di nota: le neuro-fibrille appaiono bene evidenti, sia nel corpo delle cellule, che nei prolungamenti; sono fibrille fini, formanti quasi sempre un fitto intreccio a disposizione reticolare. Mai siamo riusciti ad osservare un ispessimento, un conglomerato

di neuro-fibrille, come assai di frequente si osserva nei vecchi. Così pure mancano completamente, in questo caso, quei focolai miliarici di necrosi, quelle placche caratteristiche che pure, anche secondo le ultime ricerche del SINKOWITZ, formano un reperto costante della demenza senile e spesso anche della senilità in genere.

Il grasso appare in quasi tutte le cellule nervose straordinariamente abbondante. Questo si può osservare tanto in preparati fissati in soluzione osmica, quanto in preparati ottenuti al congelatore e colorati collo SCHARLAK.

È in questi ultimi anzi che si può osservare, quasi senza eccezione, come tutte le cellule nervose contengano quantità più o meno notevoli ed a volte addirittura enormi di granuli grassosi, più numerosi, fini e regolari nelle grosse cellule piramidali, meno numerosi ed irregolari nelle altre cellule nervose. Queste sostanze grassose che riempiono spesso il corpo cellulare spostano, a volte, il nucleo alla periferia della cellula in modo del tutto caratteristico. In molte di queste cellule però i nuclei presentano ancora un aspetto del tutto normale, con nucleolo bene appariscente, con granuli cromatinici pure evidenti, e l'intera cellula, per quanto in preda ad un'infiltrazione grassosa, non mostra fatti degenerativi veri e proprii.

Fibre nervose. — Queste non presentano alterazioni rilevabili. Tanto col metodo elettivo del WEIGERT quanto col MARCHI non si riesce a mettere in evidenza una riduzione od una mancanza di fibre, sia nella corteccia che nel midollo. Col MARCHI appaiono straordinariamente abbondanti dei residui e delle sostanze grassose a carico degli elementi nevroglici.

Nevroglia. — Nei preparati fissati in alcool, sezionati senza includere e colorati secondo il metodo del NISSL, si notano frequentemente, negli elementi nevroglici, alterazioni protoplasmatiche di ordine regressivo. Nei primi strati corticali gli elementi nevroglici stellati sono assai scarsi e presentano un nucleo piccolo, retratto, fortemente colorato, un protoplasma ricco di pigmento, a prolungamenti corti e poco evidenti. Negli strati sottostanti gli elementi nevroglici presentano pure frequentemente i nuclei in fase regressiva, spesso picnotici, piccoli, a volte in preda a un vero e proprio disfacimento nucleare

con rottura della membrana e fuoriuscita di granuli cromatinici. Assai rare a riscontrarsi sono alcune forme progressive.

Colorando sezioni, ottenute al congelatore, di pezzi fissati nel mordente di Weigert per la nevroglia con l'ematossilina di Mallory allungata secondo il metodo IV di Alzheimer, si notano nei protoplasmi nevroglici, specialmente della sostanza bianca, alterazioni notevoli consistenti in fatti di scoloramento, atrofia, varicosità, e, spesso, anche scomparsa quasi totale dei prolungamenti.

Spesso è dato osservare vacuoli ed a volte inclusioni di pigmento giallastro nei protoplasmi. Praticando in queste sezioni, ottenute come sopra abbiamo accennato, il metodo del Bielschowsky, secondo un'indicazione recentemente fornita da Perusini, si notano, con una singolare evidenza, alcuni elementi nevroglici stellati, i quali presentano a volte un protoplasma e prolungamenti bene conservati, mentre mostrano altre volte, accanto ad un corpo protoplasmatico di volume notevole, dei prolungamenti sottili, corti, tortuosi, irregolari. Nei preparati ottenuti al congelatore e colorati con lo Scharlak si nota come tutte le cellule nevrogliche siano abbondantemente cariche di granuli grassosi.

Vasi. — Abbiamo già accennato alle alterazioni grossolane da cui si presentavano colpiti i grossi vasi della base. Nel cervello le pareti dei grossi vasi non mostrano, al contrario, alterazioni gravi: sono frequenti a riscontrarsi depositi di sostanze grassose e di pigmento negli spazi perivasali subito a contatto dell'avventizia e spesso un deposito di minuti granuli nelle fibro-cellule muscolari della tunica media ed anche dell'intima. Non si notano alterazioni apprezzabili del tessuto elastico. Alterazioni più rilevanti si riscontrano spesso a carico dei capillari e precapillari. In primo luogo si osservano assai spesso degli agglomerati vasali, specialmente di capillari così bene descritti da Cerletti, e questo specialmente nella sostanza grigia ed in corrispondenza al punto d'ingresso di alcuni vasi delle meningi. Sono frequenti poi a riscontrarsi forme regressive negli elementi della parete vasale, specialmente a carico degli elementi endoteliali ed avventiziali, molti dei quali appaiono straordinariamente carichi di sostanze grassose e di

prodotti di disfacimento. Forme che attestino in modo sicuro neoformazioni vasali in atto non siamo riusciti ad osservare.

Gangli simpatici. — Nei preparati ottenuti colle comuni colorazioni nulla di notevole si osserva nella disposizione degli elementi ganglionari del simpatico. Le cellule hanno un aspetto del tutto normale: scarsissima si presenta la quantità di pigmento. Nei preparati fissati in alcool, inclusi in celloidina e colorati secondo il metodo di NISSL coll'azzurro di toluidina si nota come la distribuzione della sostanza cromatica sia del tutto normale: le zolle del NISSL sono molto evidenti, i nuclei metacromatici non presentano alterazioni degne di nota.

L'apparato neurofibrillare, come appare dai preparati ottenuti secondo il metodo del BIELSCHOLWSKI e di CAYAL, non presenta alterazioni degne di nota: le neurofibrille appaiono bene evidenti formando sempre un fitto intreccio nell'interno dei protoplasmi: sono assai sottili, ma sempre bene appariscenti. La quantità del grasso è pure assai scarsa: nei preparati ottenuti dal congelatore e colorati secondo HERXHEIMER si osservano scarse e minute goccie nell'interno dei protoplasmi: una quantità di grassi maggiore sotto forma sempre di minuti granuli si osserva tra le fibre nervose ed il tessuto di sostegno.

L'esame istologico di altri organi (fegato, pancreas, reni), non mette in evidenza alterazioni notevoli.

Riassumendo, dall'esame istologico, ora dettagliatamente esposto, risulta che nel nostro caso di gigantismo acromegalico non si sono riscontrate alterazioni degne di nota in corrispondenza dell'ipofisi, come pure non si sono trovate ipofisi accessorie nelle sedi in cui vengono costantemente descritte, nè residui ipofisari comunque alterati e modificati.

L'esame istologico ha solamente rilevato nel sistema nervoso alterazioni diffuse degli elementi nervosi e nevroglici e vasali che possono essere più che altro riferiti all'età avanzata del soggetto e che nulla hanno di specifico.

Interessanti, per quanto, come dimostreremo fra poco, di non molta importanza per l'interpretazione patogenetica del nostro caso, i caratteri istologici forniti dalla pineale, tiroide

e paratiroidi, simpatico, testicoli, prostata e ghiandole surrenali. Infatti, mentre in queste ultime si sono riscontrate alterazioni infiammatorie abbastanza estese e diffuse, negli altri organi suaccennati non solo non si sono potute dimostrare lesioni anatomiche degli elementi cellulari, ma questi si presentavano immuni da quei caratteri di senilità che costantemente si osservano in individui di età così avanzata.

Da quanto siamo venuti esponendo, risulta evidente l'interesse della nostra osservazione. Si tratterebbe infatti di un caso di gigantismo acromegalico nel quale non si sono trovate alterazioni dell'ipofisi cerebrale ed in cui non si è potuto dimostrare, malgrado le più accurate indagini, l'esistenza della ipofisi faringea o di altri residui ipofisari.

E ciò è particolarmente interessante in quanto che sappiamo (come risulta dalla breve disamina critica già da noi esposta nella prima parte del nostro lavoro) che non pare esistano casi di vero gigantismo acromegalico o di acromegalia senza alterazioni dell'ipofisi.

E quei pochi nella letteratura descritti e che starebbero ad escludere l'importanza dell'ipofisi nella patogenesi della acromegalia, non vanno esenti da critiche, sia perchè si tratta di osservazioni antiche, sia perchè appaiono studiati incompletamente, specie per ciò che si riferisce all'esame istologico, sia perchè in ogni modo non è stato tenuto conto alcuno delle condizioni delle ipofisi accessorie.

Indagine questa tanto più importante inquantochè, come ha dimostrato Erdheim, un neoplasma sviluppatosi da residui ipofisari ha potuto determinare una sindrome nettamente acromegalica in un individuo che presentava l'ipofisi cerebrale perfettamente integra. L'osservazione di Erdheim si riferiva ad un individuo di 53 anni affetto da acromegalia da 10 o 15 anni, nel quale all'autopsia si riscontrò al di sotto dell'ipofisi cerebrale normale un tumore (adenocarcinoma) sviluppatosi nel corpo dello sfenoide, tumore che, per i caratteri istologici e per la presenza di cellule eosinofile, aveva preso nettamente origine da resti del tessuto ipofisario del canale cranio-faringeo.

Questo caso pertanto, che starebbe, secondo Erdheim, in appoggio alla teoria di Benda, che vorrebbe legare la sinto-

matologia acromegalica ad un eccesso di funzione del tessuto ipofisario, verrebbe anche a dimostrare la possibilità di una sindrome acromegalica, pure essendo l'ipofisi cerebrale integra.

Nel nostro caso, come già si è accennato, l'ipofisi cerebrale non presentava modificazioni macro- e microscopiche notevoli, e a differenza del ricordato caso di Erdheim, nel quale l'ipofisi cerebrale era pure integra e l'ipofisi faringea persisteva, nel nostro non ci fu possibile di ritrovare ipofisi accessorie o residui ipofisari nelle sedi in cui normalmente e quasi costantemente si riscontrano.

Si presenta pertanto la questione per l'interpretazione patogenetica del caso nostro se l'acromegalia possa riferirsi all'assenza completa del sistema ipofisario accessorio e ad una insufficienza relativa di funzione dell'ipofisi cerebrale.

Posta così la questione, dobbiamo, prima di tutto, cautelarci da una facile obbiezione, che, cioè, non siano caduti sotto la nostra osservazione le ipofisi accessorie o i residui ipofisari per errore di tecnica. Ora noi possiamo escludere questo nel modo più assoluto, perchè non soltanto abbiamo esaminato minutamente quel tratto di mucosa fino al periostio che riveste il basisfenoide, ma abbiamo esteso la nostra indagine anche alla mucosa, che riveste il setto delle coane fino al punto di unione col velopendulo e al velopendulo stesso, e al corpo dello sfenoide e alla dura madre, che riveste il pavimento della sella turcica, praticando sempre sezioni seriate e complete.

Il risultato delle nostre ricerche ci permette pertanto di escludere nella forma più assoluta l'esistenza di residui ipofisari dove ordinariamente si trovano.

E si trovano con quasi assoluta costanza, ciò che si comprende facilmente quando si consideri che l'ipofisi faringea, per quanto si riscontrino differenze individuali, raggiunge sempre un certo volume, tanto che spesso è riconoscibile anche macroscopicamente. A questo riguardo si noti altresì che, sebbene le misure fornite dai diversi osservatori presentino qualche divergenza, pur tuttavia si sa che possono raggiungere ed anche sorpassare le ipofisi faringee la lunghezza di mezzo centimetro.

Per quanto concerne la costanza delle ipofisi accessorie, a noi manca una personale esperienza che ci permetta di affermare alcunchè in riguardo. Soltanto constatiamo dall'analisi dei precedenti lavori sull'argomento che, mentre Erdheim, Harujiro-Harai, Civalleri, Haberfeld, Pende e Arena la riscontrarono costantemente tanto nei feti quanto nei bambini, negli adulti e nei vecchi, Citelli la trovò mancante in qualche caso. E se per qualcuno di questi ritiene che possa essergli sfuggita all' indagine per una imperfetta tecnica, per l'osservazione nel suo lavoro contrassegnata col numero 6 nella seconda serie di ricerche, conclude per la non esistenza della ipofisi faringea.

Esclusa nel nostro caso la presenza di resti ipofisari o di ipofisi accessorie, veniamo senz'altro a discutere l' importanza di questo reperto negativo in rapporto alla patogenesi del gigantismo acromegalico.

Due ipotesi si possono anzitutto premettere: 1° che non si siano riscontrati resti ipofisari perchè questi non siano mai esistiti per una agenesia del sistema ipofisario accessorio; 2° che in un periodo della vita questi siano esistiti e che poi siano scomparsi o per processi patologici in essi svoltisi o per progresssiva atrofia correlativa ad un difetto di funzione.

Per dar valore a questa seconda ipotesi, noi avremmo dovuto trovare comunque dei residui con l'esame istologico o delle modificazioni rilevabili già macroscopicamente in corrispondenza della base della sella turcica o del corpo dello sfenoide o della mucosa della vòlta faringea che ci attestassero l'esistenza o l'esito di un qualche processo infiammatorio o neoplastico.

Al contrario, non solo non abbiamo riscontrato modificazioni macroscopiche della regione, ma anche l'esame istologico ci ha confermato l'integrità perfetta dei tessuti con i quali si trovano ordinariamente in rapporto o in connessione gli elementi ipofisari accessorii.

Dovremmo pertanto concludere, nel caso nostro, per una completa agenesia del sistema ipofisario accessorio.

Ciò ammesso, quale l'importanza della negatività del reperto in rapporto al determinismo patogenetico del gigantismo acro-

megalico? È il caso da noi descritto contrario alla teoria ipofisaria del gigantismo e dell'acromegalia oppure può tornare a conferma di questa?

Il quesito è interessante perchè si ricollega alla controversa questione se l'acromegalia possa riferirsi ad un difetto, ad un eccesso, o ad un pervertimento di funzione del tessuto ipofisario.

Alla stregua di una sola osservazione noi non potremo certamente voler concludere per l'una piuttosto che per l'altra delle teorie avanzate, ma, per il nostro caso, ci sembra di poter giungere a qualche conclusione non priva d'interesse.

Infatti, mentre il caso da noi descritto per l'integrità dell'ipofisi cerebrale apparentemente sembra deporre contro la teoria ipofisaria, torna invece in appoggio di questa per la constatata mancanza di tessuto ipofisario accessorio.

Reperto questo invero molto importante, perchè sarebbe il primo caso nella letteratura descritto di gigantismo acromegalico con ipofisi integra ed agenesia delle ipofisi accessorie e che verrebbe a conferma della possibilità d'insorgenza di una così complessa sindrome per una insufficienza assoluta o relativa di funzione ipofisaria.

E per ciò appunto il nostro caso viene ad assumere un particolare interesse, perchè, mentre l'osservazione di Erdheim di acromegalia con tumore da resti ipofisari nel canale craniofaringeo ed ipofisi cerebrale intatta ed ipofisi faringea persistente dovrebbe, secondo questo autore, essere interpretata come conseguente ad un eccesso di funzione ipofisaria, l'osservazione nostra verrebbe invece a conferma di un'insufficienza assoluta o relativa di funzione.

Nei riguardi della precedente conclusione, che, cioè, il nostro caso torni a conferma della teoria ipofisaria per la mancanza di tessuto ipofisario accessorio, si potrebbe obbiettare perchè, data l'integrità dell'ipofisi cerebrale, questa non abbia potuto supplire con una funzione vicariante, analogamente a quanto avviene in altri organi a secrezione interna, come, per esempio, la tiroide, di cui, come è noto, possono bastare pochi residui di tessuto sano ad impedire la insorgenza di gravi disturbi dell'organismo.

A questo proposito noi possiamo soltanto osservare che attualmente ci troviamo di fronte all'esito di un processo morboso da lungo tempo originatosi e lentamente svoltosi, e che il non trovare all'esame istologico le note di un'iperfunzione non ci permette di escludere in via assoluta che questa in altri periodi della vita abbia esistito, parzialmente forse compensando il *deficit* di funzione causato dalla agenesia del sistema ipofisario accessorio.

D'altra parte se gli elementi dell'ipofisi cerebrale non presentano segni di iperfunzione, pur mantenendosi ovunque bene conservati, noi possiamo anche ammettere che nel nostro caso per cause che ci sfuggono, sia mancata nell'ipofisi cerebrale una funzione vicariante.

Anzi forse non si può escludere un'insufficienza di funzione, per quanto non dimostrabile con gli ordinari metodi citologici, da parte dell'ipofisi cerebrale che abbia contribuito allo svolgimento ed alla progressione di una sindrome acromegalica intervenuta in un soggetto fin da giovanissima età affetto da gigantismo, insufficienza di funzione che si è venuta a stabilire non solo in rapporto all'assenza di ipofisi accessorie, ma forse anche in relazione ai mancati rapporti fra organo centrale e sistema ipofisario accessorio.

In seguito a queste osservazioni a noi sembra di poter affermare in modo indubbio che il nostro caso si spiega benissimo con la teoria ipofisaria del gigantismo e dell'acromegalia. Dimostra altresì l'importanza dello studio delle ipofisi accessorie in rapporto a questa complessa sindrome, importanza che sarà tanto meglio messa in evidenza quanto più diverranno frequenti e numerose le osservazioni estese in questi casi oltre che all'ipofisi cerebrale, alle ipofisi accessorie, e non solo quando l'ipofisi cerebrale sia integra, ma anche quando sia lesa. Perchè in questa maniera potranno essere messe in luce le correlazioni funzionali fra ipofisi cerebrale ed ipofisi accessorie, con le quali sarà forse possibile di meglio definire l'importanza patogenetica del tessuto ipofisario nel determinismo del gigantismo e della acromegalia.

Lo studio di queste correlazioni apparisce fin d'ora interessantissimo, tanto più che in questi ultimi tempi si sono avuti

degli interventi chirurgici con metodi varii sull'ipofisi cerebrale in casi di acromegalia con risultati anche buoni e d'altra parte interventi chirurgici portati da otorino-laringoiatri sulla vôlta del palato con distruzione parziale o totale dell'ipofisi faringea, hanno portato come conseguenza turbe di vario genere anche gravi che, non spiegate per il passato, del tutto recentemente sono da qualche autore messe in rapporto con modificazioni del tessuto ipofisario.

Di qui l'avvertenza di non ledere negli interventi chirurgici della vôlta del palato l'ipofisi faringea.

Ma anche da un altro punto di vista a noi sembra che dovrà riuscire interessante lo studio comparativo del tessuto ipofisario cerebrale e del tessuto ipofisario accessorio sia nei casi di acromegalia con ipofisi cerebrale integra, sia nei casi di acromegalia con ipofisi cerebrale lesa, come pure nei casi in cui si dimostreranno gravi lesioni dell'ipofisi cerebrale senza acromegalia. Perchè risultando dalle ricerche di precedenti autori, e specialmente di Citelli, Arena, Pende, ecc., che pur esistendo delle analogie tra ipofisi cerebrale e tessuto ipofisario accessorio esistono anche dal lato istologico delle notevoli differenze, sia individuali che in rapporto all'età, sarà interessante di seguire come queste si modifichino nei varii processi morbosi e se in alcuni casi e perchè si esagerino, o se in altri e in quali condizioni non intervengano modificazioni degne di rilievo.

In riguardo a queste differenze dobbiamo citare un recente lavoro di Arena in cui da risultati comparativi ottenuti con esami sistematici e con gli stessi metodi tecnici sull'ipofisi cerebrale e sul tessuto ipofisario faringeo nelle varie età, si verrebbe alla conclusione, per quanto espressa in forma dubitativa, che la così detta ipofisi faringea non meriti in realtà tale nome perchè troppo strutturalmente diversa dall'ipofisi cerebrale, ma che piuttosto rappresenti una formazione rudimentale priva di chiaro significato fisiologico.

In opposizione alla conclusione di Arena, il quale non tiene fra l'altro conto alcuno degli altri residui ipofisari che possono trovarsi anche al di fuori della vôlta del faringe, restano però sempre le ricerche rigorosamente documentate di

Harujiro-Harai, Haberfeld, Civalleri, Citelli, ecc., che se dimostrano delle differenze citologiche (diversa disposizione del connettivo e dei vasi sanguigni, scarsa differenziazione degli elementi epiteliali, abbondanza di cellule cromofobe, scarsezza di elementi eosinofili e di sostanza colloide), le quali possono anche far pensare a diversi stati funzionali, in realtà confermano l'identità anatomica dell'ipofisi faringea e del tessuto ipofisario accessorio e dell'ipofisi cerebrale. Cosicchè tenuto conto della costanza con cui si trovano e della comune derivazione embriologica dal primitivo abbozzo ipofisario, malgrado le diversità istologiche ed individuali apparisce ben fondato il concetto di un sistema ipofisario intimamente connesso che comprenda oltrechè il tessuto dell'ipofisi cerebrale quello che può trovarsi al di sotto della sella turcica, nel corpo dello sfenoide, nella vôlta del faringe, ecc.

Ammessa l'individualità anatomica di un sistema ipofisario che comprenda oltre l'ipofisi cerebrale anche il tessuto ipofisario accessorio, risulta evidente l'importanza che avrà lo studio comparativo di questi tessuti con appropriati metodi citologici che meglio ne determinino le differenze e le analogie in condizioni normali e patologiche, al fine di meglio individualizzarne la funzione e le possibili correlazioni funzionali fisiologiche e fisiopatologiche.

Funzioni e correlazioni di funzioni che si presuppongono, ma che ancora rimangono a definire, troppo recenti essendo le indagini su questo argomento e con indirizzo prettamente anatomico.

Che se anche si ammette, come vorrebbe il Pende, che l'ipofisi faringea rappresenti una ghiandola morfologicamente meno differenziata e con còmpito fisiologico verosimilmente speciale, per quanto elevato, non identificabile con quello dell'ipofisi cerebrale, pur tuttavia non si può non assegnarle un'alta importanza funzionale dati i rapporti che esistono tra tessuto ipofisario accessorio e tessuto ipofisario cerebrale. Importanza funzionale che si desume non solo dallo studio anatomico o da una concezione teoretica, ma che è messa in luce da un dato fisiopatologico interessantissimo che ci viene appunto fornito dalla citata osservazione di Erdheim.

***

A completare lo studio del nostro caso ci resta a discutere se la sua patogenesi possa essere messa in relazione con le alterazioni e le modificazioni riscontrate in alcune glandole a secrezione interna e nel sistema nervoso o con un disturbo del ricambio.

Senza volere entrare in un esame analitico dei varii casi che così sono stati interpretati per metterli in confronto con il nostro, esame analitico che non ci potrebbe condurre a risultati importanti e definitivi perchè non è in questi fatto cenno del comportamento e delle condizioni del sistema ipofisario accessorio, faremo a questo riguardo brevi considerazioni, specialmente in rapporto con l'osservazione nostra.

Anzitutto per quanto si riferisce al sistema nervoso ricordiamo che le alterazioni riscontrate nel cervello e nel midollo nulla di veramente caratteristico presentano da poter far pensare ad un qualsiasi nesso causale con l'acromegalia. Quanto poi al simpatico nei varii tratti esaminati non solo non presentava segni di sclerosi, come in alcuni casi sono stati descritti, ma gli elementi erano dovunque bene conservati; anzi si può affermare che in essi non si riscontravano neanche le ordinarie modificazioni che intervengono nella senilità.

Egualmente dicasi della glandola pineale e dei plessi coroidei.

Così pure ricordiamo che un altro gruppo di glandole, tiroide, testicoli e prostata non presentavano alcun segno di senilità, e su questo fatto richiamiamo l'attenzione perchè può presentare per sè un grande interesse date le correlazioni funzionali delle varie glandole a secrezione interna.

Nè si può assegnare importanza alcuna alle alterazioni delle glandole surrenali, alterazioni che rappresentano una flogosi che per i suoi caratteri deve considerarsi del tutto recente e non dissimile da quelle che con tanta frequenza si riscontrano in queste glandole nei più svariati processi morbosi.

Nè ci vogliamo dilungare a discutere la teoria di Freund che fa derivare l'acromegalia da un'alterazione funzionale delle

glandole genitali nel periodo della pubertà, e secondo la quale l'iperfunzionamento darebbe il gigantismo e l'acromegalia, mentre un difetto di funzione sarebbe la causa dell'infantilismo e del nanismo. Questa teoria, come ben si comprende, è destituita di qualsiasi fondamento sia perchè, come è noto, nell'acromegalia e nel gigantismo è pressochè costante l'atrofia o l'assenza di funzione degli organi sessuali, sia perchè con questa teoria non si verrebbero a spiegare i casi di acromegalia con tumore dell'ipofisi.

Più fondata invece apparisce l'ipotesi che esistano delle correlazioni funzionali fra ipofisi e glandole genitali, e questo perchè oltre che nei giganti infantili anche negli individui semplicemente affetti da infantilismo si sono rinvenute con una certa costanza alterazioni dell'ipofisi, e d'altra parte in molti casi di acromegalia con ipofisi lesa sono descritti disturbi ed alterazioni della sfera sessuale.

Inoltre in alcuni interventi chirurgici in casi di tumore ipofisario accompagnati da distrofia adiposo-genitale si osservò un regredire dei sintomi con un miglioramento ed anche un ripristino della funzione sessuale.

Tali appunto i casi di Eiselberg, il caso studiato da Stumme, da Wurmbrand, ecc.

Di più ancora queste correlazioni funzionali sarebbero dimostrate dalle modificazioni che intervengono nel tessuto ipofisario nella gravidanza (Comte, Launois e Mulon, Erdheim, Thaon, Morandi, Guerrini, Cagnetto, Erdheim e Stumme) e da alcuni dati sperimentali.

Infatti alcuni autori avrebbero trovato sensibili modificazioni macroscopiche ed istologiche dell'ipofisi in seguito alla castrazione (Fichera, Soli, Barnabò) così da condurre alla ipotesi (Fichera) che la presenza delle ghiandole sessuali serva a moderare l'attività della ghiandola ipofisaria, e che negli animali giovani l'ablazione dei testicoli e delle ovaie esalti l'attività funzionale del tessuto ipofisario determinandone l'ipertrofia e l'iperplasia da cui consegue uno sviluppo superiore all'ordinario di molti tessuti. Cosicchè si dovrebbe ritenere che lo stato di iperfunzione in cui si trova la ghiandola pituitaria consecutivamente all'asportazione delle ghian-

dole sessuali provochi un attivo ricambio, migliorando le condizioni di sviluppo di nutrizione e di accrescimento dei varii tessuti.

Devesi però ricordare che secondo altri autori (THAON) le modificazioni istologiche dell'ipofisi e l'azione degli estratti ipofisari di animali castrati non autorizzano sufficientemente a trarre delle conclusioni, e che secondo MARRASSINI le modificazioni dell'ipofisi dovrebbero piuttosto riferirsi all'alterato ricambio determinato dalla soppressione della funzione testicolare.

Un'altra prova di queste correlazioni funzionali ci sarebbe infine fornita dal reperto di DIALTI, che avrebbe trovato fenomeni imponenti di riproduzione e di secrezione nei tubuli seminiferi in seguito all'iniezione di tessuto ipofisario.

Escluso che si possa ammettere un nesso causale di causa ad effetto fra le alterazioni del sistema genitale e l'ipofisi, pure ammettendo delle correlazioni funzionali fra questi tessuti, per il nostro caso ci sentiamo autorizzati a ritenere che l'infantilismo sessuale torna a conferma di queste correlazioni funzionali e con ogni probabilità è in rapporto col difetto di sviluppo del sistema ipofisario da noi messo in evidenza.

Rimane a discutere in rapporto al nostro caso se il gigantismo e l'acromegalia possa dipendere da un alterato ricambio. Contro questa teoria sostenuta da GAUTHIER e confermata poi da STRUMPELL, ARNOLD, VASSALE, CAGNETTO, MESSEDAGLIA e da FRANCHINI (quest'ultimo alla stregua di osservazioni cliniche), si oppone che in alcuni casi di acromegalia precedono i segni di tumore ipofisario ai sintomi acromegalici, che l'alterato ricambio dovrebbe portare a volte ipertrofia, a volte distruzione dell'ipofisi, e che infine non si può mettere in connessione con un alterato ricambio l'insorgenza di tumori.

È ben vero che per alcuni di questi, data la loro costituzione e l'abbondanza delle cellule cromofile, si pensa ad una aumentata attività dell'organo conseguente ad un aumentato stimolo per alterato metabolismo organico.

Ma con tutto ciò non si può disconoscere la frequenza di neoplasie, con caratteri anche di malignità, in casi di acrome-

galia, e queste non potranno certamente essere riferite ad un disturbo del ricambio. In ogni modo qualunque fondamento possa avere questa ipotesi osserviamo che nei casi descritti e pei quali fu invocata non fu tenuto conto alcuno, per l'epoca a cui risalgono queste osservazioni, del tessuto ipofisario accessorio. Per quanto si riferisce al nostro caso se un alterato ricambio veramente potesse influenzare il tessuto ipofisario, noi avremmo dovuto osservare tanto più evidenti le modificazioni del tessuto ipofisario cerebrale in quanto mancava il tessuto ipofisario accessorio. Ora il ricordato esame istologico ci permette di completamente escludere qualunque cenno di iperfunzione.

Non spendiamo poi ulteriori parole per discutere se un alterato ricambio, nel nostro caso non dimostrato, abbia potuto portare alla scomparsa del tessuto ipofisario accessorio.

Pertanto riassumendo in forma conclusiva noi riteniamo:

1° che nel nostro caso si tratti di gigantismo acromegalico in cui la sindrome acromegalica è intervenuta più tardivamente associandosi al gigantismo;

2° che questa sindrome è sostenuta da un'alterazione primitiva, con ogni probabilità congenita, del sistema ipofisario, e più precisamente del tessuto ipofisario accessorio;

3° che l'infantilismo sessuale dimostra anche in questo caso una correlazione funzionale fra sistema ipofisario ed organi sessuali;

4° che torna a conferma della teoria ipofisaria dell'acromegalia, al difetto di sviluppo essendo seguìto con ogni probabilità un difetto di funzione, difetto di funzione non solo in rapporto alla agenesia del sistema ipofisario accessorio, ma forse anche del tessuto ipofisario cerebrale in relazione coi bisogni dell'organismo.

BIBLIOGRAFIA.

ALZHEIMER, *Histol. u. Histopath. Arbeiten*, 1910.

ARENA, Contributo alla conoscenza della così detta ipofisi faringea nell'uomo (*Rif. med.*, 1910).

ARNOLD, Akromegalie, Pachyatrie oder Osteitis? (*Ziegler's Beitr.*, 1891).

IDEM, Weitere Beiträge zur Akromegaliefrage (*Archiv. f. path. Anatomie*, 1894).

BENDA, Ueber den normalen Bau und einige path. Veränderungen der menschlichen Hypophysis cerebri (*Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1900).

IDEM, Beiträge zur normalen und patholog. Histologie der menschlichen Hypophysis cerebri (*Berl. klin. Woch.*, 1900).

IDEM, Ueber vier Fälle von Akromegalie (*Deutsche med. Woch.*, 1901).

IDEM, Die Akromegalie (*Deutsche klinik*, 1903).

IDEM, Handbuch der pathol. Anat. der Nervensystem, 1904.

BERNABÒ, Sui rapporti fra la glandola interstiziale del testicolo e le glandole a secrezione interna, 1908.

CAGNETTO, Zur Frage d. Anatom. Beziehungen zw. Akromegalie und Hypophysentumoren (*Virchow's Arch.*, 1904).

IDEM, Ipofisi e Acromegalia (*Arch. per le Scien. Med.*, 1907).

CANTANI, Sull'acromegalia (*La Clin. med. it.*, 1910).

CERLETTI, Die Gefäsverhmerung im Zentralnervensystem (*Hist. u. Histopath. Arbeiten*, 1910).

CITELLI, Vegetazioni adenoidee (*Boll. delle malattie d'orecchio, naso e gola*, 1909).

IDEM, Ipofisi faringea nei bambini. Rapporti colla tonsilla faringea e colla ipofisi centrale (*Bollett. della malattie d'orecchio, naso e gola*, 1908; *C. R. du XVI Congrès Internat. de Méd.*, 1910).

IDEM, L'ipofisi faringea nella prima e seconda infanzia. Suoi rapporti colla mucosa faringea e coll'ipofisi centrale (*Anat. Anzeiger*, 1911).

CIVALLERI, Sull'esistenza di un'ipofisi faringea nell'uomo adulto (*Giornale della R. Acc. di Med. di Torino*, 1907; *C. R. de l'Ass. des Anatom.*, Marseille 1908; *Internat. Monatschr. f. Anat.*, 1909).

DIALTI, Patologia e chirurgia dell'ipofisi, Siena, Tip. S. Bernardino. 1910.

EISELBERG, Ueber operative Behandlung der Tumoren der Hypophysisgegend (*Neurol. Centralbl.*, 1907).

ERDHEIM, Ueber Hypophysenganggeschwülste und Hirncholesteatome (*Kais. Akad. d. Wiss.*, 1904).

IDEM, Ueber einen Hypophysentumor von ungewöhnlichen Sitz (*Ziegler's Beitr.*, 1909).

Erdheim u. Stumme, Ueber die Schwangerschaftsveränderung der Hypophyse (*Ziegler's Beitr.*, 1909).

Fichera, Sulla ipertrofia della ghiandola pituitaria consecutiva alla castrazione (*Policl.*, 1905; *Boll. della R. Accad. Med. di Roma*, 1905).

Franchini, Contributo allo studio dell'acromegalia (*Riv. Sperim. di Freniatria*, 1907).

Freund, citato da Dialti.

Gauthier, Un cas d'acromégalie (*Progrès médical*, 1892).

Guerrini, Sulla funzione dell'ipofisi (*Lo Sperimentale*, 1904; *Rivista di pat. nervosa e mentale*, 1904).

Idem, Sur une hypertrophie secondaire expérimentale de l'hypophyse (*Arch. Ital. de Biol.*, 1905).

Harujiro-Harai, Der Inhalt des Canalis craniopharyngeus (*Anat. Hefte*, 1907).

Haberfeld, Die Rachendachhypophyse, andere Hypophysengangreste und deren Bedeutung für die Pathologie (*Ziegler's Beitr.*, 1909).

Killian, Ueber die Bursa und Tonsilla pharyngea (*Morphol. Jahrbuch*, 1888).

Launois et Mulon, Étude sur l' hypophyse humaine à la fin de la gestation (*Ann. de gynec. et d'obstétrique*, 1904).

Levi, Persistenza del canale cranio-faringeo in due cranii di acromegalici, ecc. (*Riv. crit. di Clin. Med.*, 1909).

Idem, Essai sur la patogénie des syndromes hypophysaires en général et de l'acromégalie en particulier (*L'Encéphale*, 1910).

Levi e Franchini, Contribution à la connaissance du gigantisme, ecc. (*Nouv. Iconographie de la Salpêtrière*, 1910).

Marrassini, Modificazioni che può determinare la castrazione negli organi di alcuni animali con speciale riguardo a quelle che si riscontrano nell'ipofisi (*Pathologica*, 1910).

Messedaglia, Studi sull'acromegalia, Padova, Tip. Prosperini, 1908.

Pende, Die Hypophysis pharingea, ihre Struktur und ihre pathologische Bedeutung (*Ziegler's Beitr.*, 1910).

Perusini, Ueber Gliabilder mittels der Bielschowsky'schen neurofibrillenmethode (*Neurol. Centralbl.*, 1910),

Poppi, Tonsilla faringea e ipofisi (*Boll. di sc. med. di Bologna*, 1908).

Idem, Tonsilla di Luska. Canale cranio-faringeo e ipofisi (*Atti del XII Congresso della Soc. It. di Oto-rino-laringologia*, 1908).

Idem, L'ipofisi cerebrale, faringea e la glandula pineale in patologia, Bologna, Tip. Neri, 1911.

Sarteschi, Gigantismo ed infantilismo sessuale (*Riv. it. di neuropat. psich.*, ecc., 1911).

Soli, Contributo alla funzione del timo nel pollo ed alcuni mammiferi, Modena, Soc. tip. mod., 1909.

This monograph and also Sarteschi's paper
College of Surgeons, London.

STRADA, Beiträge zur Kenntniss der Geschwülste der Hypophyse und der Hypophysengegend (*Virchow's Arch.*, 1911).

STRUMPELL, Ein Beitr. z. Pathologie u. path. Anat. der Akromegalie (*Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 1897).

STUMME, Akromegalie und Hypophyse (*Langenbeek's Arch.*, 1908).

SUCHANNEK, Ein Fall von Persistenz des Hypophysesganges (*Anatom. Anzeiger*, 1887).

TANTURRI, citato da DIALTI.

THAON, L'hypophyse à l'état normal et dans les maladies, Paris, Édit. Doin, 1907.

VASSALE, L'ipofisi nel mixoedema e nell'acromegalia, Reggio Emilia, Tip. Calderini, 1902.

VASSALE e SACCHI, Sulla distruzione della glandula pituitaria (*Rivista Sperim. di Freniatria*, 1892-1894).

WURMBRAND, Histologische Untersuchungen an drei operierten Fällen von Akromegalie mit Hypophysentumor (*Ziegler's Beitr.*, 1909).